

THESIS

MUNICH

1964

ÜBER DEN EINFLUSS VON TRIHYDROXYÄTHYLROUTOSID
AUF MIKROHÄMATURIEN UND
BLUTUNGSZWISCHENFÄLLE BEI PATIENTEN
UNTER LANGZEIT-ANTIKOAGULANTIEN-THERAPIE
MIT MARCUMAR

Ralf Dieter / Loher

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus der Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.W.Seitz

Über den Einfluß von Trihydroxyäthylrutosid
auf Mikrohämaturien und Blutungszwischen -
fälle bei Patienten unter Langzeit-Antiko -
agulantien-Therapie mit Marcumar

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ralf Dieter Loher

aus

Deutsch-Liebau

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.W.SEITZ

Dekan: Prof.Dr.M.KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.1966

MEINEN LIEBEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die moderne Thromboembolie-Propylaxe und-Therapie wird im wesentlichen mit Antikoagulantien durchgeführt.

Es finden die Heparin(oid)e und Cumarine (Dicumarol und die Monocumarine Marcumar und Sintrom) Verwendung. Während der therapeutische Effekt bei den Heparin(oid)en hauptsächlich durch eine diesen Stoffen eigene Antithrombinaktivität zustande kommt, wirken die Cumarinabkömmlinge durch eine Hemmung des Gerinnungsablaufes infolge Synthesestörung von gerinnungsaktiven Proteinen in der Leber, bzw. im RES (I). Daneben ist erwiesen, daß alle bisher bekannten Antikoagulantien die Kapillarresistenz vermindern und die Kapillarfragilität erhöhen. Als Kapillarresistenz bezeichnet man die Widerstandskraft der Kapillarwand, mikroskopisch sichtbare korpuskuläre Elemente in der Blutstrombahn zu halten; als Kapillarfragilität, die Brüchigkeit der Kapillarwand als eine Sonderform der Kapillarresistenzschwäche, welche möglicherweise bedingt ist durch die Resistenz der synäretisch gewordenen, gealterten Kapillare, die ihre Elastizität eingebüßt hat (KÜCHMEISTER (I)).

Ferner wird unter Cumarinmedikation eine Steigerung der Kapillarpermeabilität beobachtet. Die causalen Zusammenhänge sind nicht eindeutig geklärt. Es läßt sich jedoch verallgemeinernd sagen, daß die gesteigerte Permeabilität durch Cumarin eine Folge der Änderung von Faktoren sein muß, die für die normale Gefäßpermeabilität verantwortlich sind.

Die Gefäßpermeabilität ist generell abhängig von der Gefäßwand und vom Gefäßinhalt. Dabei dürfen die Cumarinabkömmlinge auf beide Komponenten Einfluß haben, denn sie wirken nicht nur toxisch auf die Gefäßwand, sondern verändern auch den Gefäßinhalt durch die Gerinnungshemmung: Prothrombin, Faktor VII, IX und X (I) sind erheblich ver-

mindert, woraus die therapeutisch erwünschte Hypokoagulaemie resultiert.

Nach den bisherigen Ergebnissen beeinflusst diese Änderung des Gefäßinhaltes die Permeabilität. In Experimenten mit Lebermitochondrien konnten LASCH und ROKA (I) feststellen, daß das Prothrombin -in der Leber durch Faktor VII und Vitamin K gebildet- im Kreislauf fortwährend in Thrombin und Faktor VII zerfällt, wobei der Faktor VII wieder in der Leber zur Neusynthese von Prothrombin verwendet wird. Es würden also im Kreislauf nicht nur bei einer akuten Blutung, sondern ständig Gerinnungsvorgänge ablaufen. Damit könnte auch die in Relation zu anderen Plasmaproteinen sehr kurze Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren erklärt werden.

COPLEY und ASTRUP (I) sahen in diesem Prozess eine biologische Bedeutung und nahmen an, daß ständig Fibrinogen in Fibrin umgewandelt werde, sich dieses Fibrin in Form eines endothelialen Fibrinfilms an der Gefäßwand absetze und dadurch die physiologische Permeabilität des Gefäßes aufrecht erhalte. Die Stärke des Fibrinfilms wäre von der fibrinolytischen Aktivität des Blutes abhängig. DONNER (I) fand eine Senkung des Antiplasminspiegels durch Cumarine heraus. Es könnte demnach mehr Plasmin gebildet werden, das dann das Fibrin der endothelialen Schicht auflösen würde. DONNER sieht darin die Begründung der Blutungsbereitschaft nach Cumarinen. Starke haemorrhagische Diathesen bei einer Hyperplasminaemie, bzw. Fibrinogenolyse unterstützen diese Ansicht.

WITTE (I) glaubt ebenfalls auf Grund mikroskopischer Untersuchungen an Kapillaren des Rattenmesenteriums, daß der Grenzfläche zwischen Plasma und Endothel, die von intravasal unterschiedlich ablaufenden Gerinnungsreaktionen beeinflusst wird, eine wichtige Bedeutung für die Gefäßpermeabilität zukommt.

MATIS und HAGER (I) wiesen nach Cumarinmedikation eine erhöhte Kapillarpermeabilität nach, die bereits vor der Hemmung der gerinnungsaktiven Proteine auftrat. Demzufolge hätten die Cumarine eine direkte toxische Wirkung.

Die Frage, ob die cumarinbedingte Steigerung der Kapillarpermeabilität und -fragilität durch einen gefäßtoxischen Effekt oder durch eine mit der Gerinnungshemmung verbundenen Wirkung hervorgerufen wird, ist noch nicht entschieden.

Haemorrhagische Erscheinungen unterschiedlicher Intensität als Nebenwirkung bei der Antikoagulantien-Therapie sind jedenfalls beträchtlich. Am häufigsten treten Hämaturien (Mikro- und Makrohämaturien) auf; gefolgt von Hautblutungen und in besonders schweren Fällen Nieren -und profuse Weichteilblutungen. Zwar kann bei einer akuten Gefahr -unter zusätzlicher Gabe von Vitamin K- die Antikoagulantien-Therapie abgesetzt werden, danach sind aber durch den meist spontanen Anstieg des Prothrombinspiegels erneute Gefäßverschlüsse, z.B. Reinfarkte zu befürchten.

Weitere Komplikationen bei der Antikoagulantien-Therapie ergeben sich durch eine offensichtlich individuell verschiedene Blutungsneigung der Patienten. Prinzipiell wird eine therapeutisch optimale Breite des Prothrombinwertes angestrebt. Dies kann durch unterschiedlich hohe Dosierung des jeweiligen Antikoagulans erreicht, bzw. reguliert werden. Das Auftreten von Blutungszwischenfällen kann jedoch auch bei den Patienten nicht verhindert werden, die auf diese angestrebten Prothrombinwerte "eingestellt" sind.

Diese Schwierigkeiten bei der Therapie selbst und vor allem die geschilderte gefäßschädigende Wirkung der Antikoagulationen führten zu der Bemühung, Mittel zu suchen, die die Blutungsneigung vermeiden, zumindest reduzieren ohne den Gerinnungsmechanismus zu beeinflussen.

In diesem Zusammenhang haben in letzter Zeit die Flavonoide Bedeutung erlangt. Von ihren verschiedenen biologischen Wirkungen wurde besonders der Einfluß auf die Kapillarpermeabilität untersucht.

1936 fand v. SZENT-GYÖRGYI (3) eine gefäßabdichtende Wirkung der Bioflavonoide. Am experimentell erzeugten Skorbut beim Meerschweinchen konnte er erstmals einen Einfluß von Citruschalenextrakten auf die Gefäßpermeabilität nachweisen. In der weiteren Folge isolierte er das als "Citrin" bezeichnete Flavonoidgemisch (Hesperidin und Eryodictin) und nannte es auf Grund seiner Eigenschaften Vitamin P (= Permeabilitätsvitamin) (2).

(Vitamin P kann nur bedingt als Vitamin aufgefaßt werden, da es nur in bestimmten Situationen dem Körper zugeführt werden muß; es ist aber wie die Vitamine ein polytroper Wirkstoff (4)).

In den Jahren 1943/44 setzte durch die Entdeckung eines neuen Körpers mit Vitamin P-Wirkung eine breitere und allgemeinere Anwendung in der Therapie ein.

GRIFFITH, COUCH und LINDAUER hatten aus Tabak ein schon vorher von Sando und Lloyd beschriebenes Flavonglykosid isoliert, das chemisch dem seinerzeit von v. Szent-Györgyi gefundenen Hesperidin in der Strukturformel sehr ähnlich war. Dieser Körper wurde Rutin genannt und ließ auf Grund seiner Ähnlichkeit zum Hesperidin auch ähnliche Wirkungen erwarten. Es stellte sich heraus, daß Rutin viel besser wirkte als das Hesperidin (3).

Reines Hesperidin und Eryodictin, sowie Gemische beider Flavonoide erwiesen sich nämlich bei der Nachprüfung als inaktiv. Diese mangelnde Übereinstimmung findet ihre Erklärung vermutlich in der Tatsache, daß im rohen "Citrin" auch eine gewisse Menge des sehr stark auf die Permeabilität wirkenden Rutin enthalten war.

Rutin kommt in manchen Pflanzen in hohen Konzentrationen vor (Buchweizen 5-8%, Sophorablüten 12-16%, Eukalyptusblätter 6-11% - bezogen auf Trockensubstanz). Chemisch handelt es sich dabei um ein Flavonolglykosid, das als Aglukon Quercetin und als Zucker Glukose und Rhamnose enthält.

Man verwendete Rutin bei der Therapie von Erkrankungen mit begleitender erhöhter Kapillarpermeabilität, bzw. verminderter Kapillarresistenz. MATIS und KNORR (5) verwiesen auf die Rutinapplikation bei Gefäßalterationen und auf die erfolgreiche Therapie mit Rutinen im Hinblick auf die Bedeutung, die der Gefäßwand bei der Entstehung von Thromben zukommt.

Der Therapie mit Rutin waren jedoch gewisse Grenzen gesetzt, da es schwer löslich und damit nur mangelhaft resorbierbar ist. Mit der Herstellung leicht löslicher und gut resorbierbarer Rutinderivate wurde dem Abhilfe geschaffen.

Eines dieser Produkte ist das Trihydroxyäthylrutosid. Die Löslichkeit dieser Substanz wurde mit 10 kg in 8 l Wasser angegeben, während sich von Rutin 1 kg in ungefähr 8 l Wasser lösen (2). Bei gleicher Dosierung ist es beträchtlich wirksamer als Rutin. Es wurde gezeigt, daß es in bezug auf die mittlere Kapillarresistenz 90mal stärker wirkt als Rutin (6).

Außerdem steht fest, daß die Toxizität des Rutin und seiner Derivate gering ist. 100-200 mg Rutin/kg Kaninchen und Meer-

schweinchen werden per os, intraperitoneal und intravenös gut vertragen (WILSON et al.; PORTER et al.; HEIM et al.). Genau so gut werden auch Quercitrin und Quercetin in Dosen von 150 mg/kg Ratte intravenös vertragen (AMBROSE et al.). Die Chalkone (2-Hydroxy und 4-Hydroxy) scheinen toxisch zu sein, jedoch fehlen genaue Angaben hierfür. Das Flavonon scheint die Leber und das Plattenepithel des Rattenmagens zu schädigen (FORMANEK et al.). Angaben über die Ausscheidung der Flavonoide im Urin sind widersprechend (HALEY et al.) (7).

Trihydroxyäthylrutosid (als Venoruton-P4, Vitamin-P4 im Handel) wurde bereits in mannigfacher Weise auf seine Wirkungsbreite geprüft.

FORMANEK und HÖLLER (2) berichteten über dessen Einfluß auf verschiedene experimentell erzeugte Ödeme der Rattenpfote (als ödemauslösende Agentien wurden Formalin, Dextran, Hyaluronidase und Rattenserum verwendet). Bei peroraler Gabe von Trihydroxyäthylrutosid wurden Dextran- und Hyaluronidase-Ödem gehemmt, Formalin- und Serum-Ödem blieben unbeeinflusst.

KÄRCHER (9) konnte durch enzymatische und histochemische Untersuchungen in Serum, Urin und Gewebe ganzkörperbestrahlter Ratten zeigen, daß die Kombination solcher Untersuchungen einen Aussagewert hat über die Art und das Ausmaß der Strahlenschädigung sowohl einzelner Organe als auch des Gesamtorganismus. Es stellte sich dabei heraus, daß Trihydroxyäthylrutosid in den Energiestoffwechsel eingreift und hier substituierend und regenerierend auf die durch die ionisierende Strahlung veränderten Energieprozesse der Zelle einwirkt. Er (13) verabreichte Venoruton-P4 auch Patienten, die mit Gammastrahlen des Telekobalt - und des Telecaesium-Geräts oder mit den schnellen Elektronen des Betatron bestrahlt wurden. Bei

rechtzeitig einsetzender Venoruton-P4-Behandlung wurde eine wesentliche Milderung der Intensität der Strahlenreaktion der Schleimhaut erreicht.

BITTERSOHL (3) machte gute Erfahrungen bei der Applikation des Trihydroxyaethylrutosid in Fällen akuter allergischer Dermatosen. Er wies u.a. auf die Notwendigkeit einer individuellen Dosierung hin.

Mindestens gleiche Wirkungsstärke wie die Antimalariamittel besitzt Venoruton-P4 nach Angaben von WOBELANN(8), die mit diesem Medikament einen therapeutischen Versuch bei chronischem und generalisiertem Erythematodes durchgeführt hat.

HEINRICH (5) untersuchte bei Patienten, die an einem varikösen, bzw. postthrombotischen Syndrom, daneben auch an Thrombophlebitiden, varikösem Ekzem und Ulcus cruris litten, den therapeutischen Effekt von Venoruton-P4. Er beobachtete eine objektiv nachweisbare Ödemausschwemmung, beschleunigte Abheilung bestehender Ulcera cruris, Verringerung der Kapillarpermeabilität sowie subjektiv geäußerte Linderung von stauungsbedingten Schmerzen und Schweregefühl.

WISMER (12) verabreichte an der Universitätsklinik Genf 20 Patienten während einer Woche täglich 3g Trihydroxyaethylrutosid per os. 2 Gruppen von je 10 Patienten wurden ausgewählt. Die Patienten der ersten Gruppe hatten Erkrankungen, die normalerweise keine Kapillarpermeabilitätsstörungen hervorrufen, diejenigen der zweiten Gruppe litten an Krankheiten, bei denen im allgemeinen die Kapillarpermeabilität gesteigert ist. Die Kapillarpermeabilität wurde am 1., 4. und letzten Behandlungstag durch den Landis-Test kontrolliert. Bei den Patienten mit normaler Kapillarpermeabilität trat keine signifikante Veränderung von Kapillarfiltratvolumen und Proteingehalt des Filtrats auf. Dagegen wurde bei den Patienten mit erhöhter Kapillarpermeabilität eine hochsignifikante Besserung beobachtet.

FABRE und RUDHARDT (6) gaben 50 Patienten mit chronischer Veneninsuffizienz in einem doppelten Blindversuch in Perioden von 10 bis 15 Tagen Vitamin-P4-Kapseln sowie Placebos. Je nach Fall wurden 2-6 Kuren durchgeführt. Vitamin-P4 erleichterte Schmerzen und Schweregefühl in den Beinen bei 72% der Patienten, in 42% eindeutig, in 30% in geringerem Ausmaß. Bei 44% der Fälle zeigte sich eine objektiv kontrollierbare Abnahme der Ödeme; 69% der Patienten hatten eine subjektive Besserung der Ödeme angegeben. Aus der Analyse der Ergebnisse mit Placebos ging eindrucklich die Tatsache hervor, daß zusätzliche Faktoren an der Symptomatologie der chronischen Veneninsuffizienz teilhaben. Die "Placebobehandlung" erleichterte nämlich in 58% der Fälle die subjektiven Symptome (Schmerzen und Schweregefühl, davon in 32% sehr deutlich). 51% der Patienten stellten eine Abnahme ihres Ödems fest; die Messung objektivierte eine Besserung bei 10%, bei 13% war sie zweifelhaft.

HUTZEL (II) sammelte in nahezu zwei Jahren bei mehr als 450 Patienten klinische Erfahrungen mit den Rutinderivaten "Venoruton-P4-Tropfen" und "Venoruton-P4-Salbe" in der Chirurgie. Er fand dabei eine ausgezeichnete durchblutungsfördernde und gefäßabdichtende Wirkung in der Thromboseprophylaxe, in der Behandlung von posttraumatischen Hämatomen, postcommotionellen Zuständen, bei Vasolabilität, zur Besserung des Kollateralkreislaufes, bei ausgedehnten Weichteilverletzungen, in der Frakturnachbehandlung und bei entzündlichen Prozessen.

An der Universitätsfrauenklinik Tübingen führte ANDRASSY (I) postoperative Untersuchungen an 60 Patienten durch, die unter einer Antikoagulantien-Prophylaxe mit Cumarinen (Sintrom) standen. Dabei wurde eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität festgestellt. In der Folge wurde geprüft, welche Präparate, die eine pathologisch veränderte Gefäßpermeabilität normalisieren

sollen, in der Lage sind, diese durch Cumarine hervorgerufene Gefäßtoxizität aufzuheben oder zu verhindern. Durch zusätzliche Gabe von Venoruton-P₄ ließ sich statistisch die Kapillarfragilität beseitigen.

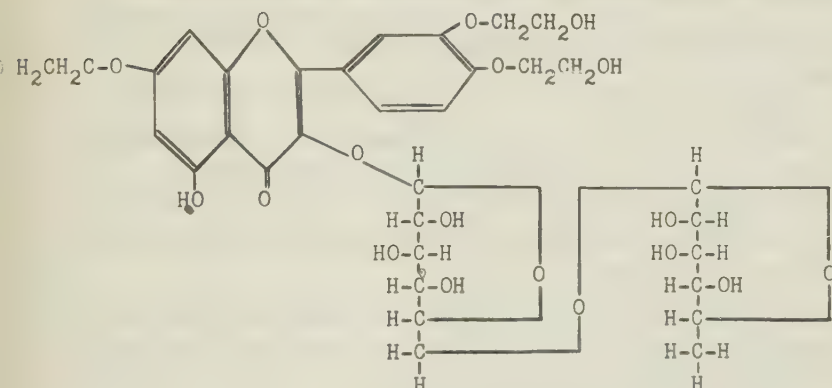
Die bisher bekannten biochemischen Wirkungsmechanismen von Rutin, bzw. Trihydroxyaethylrutosid seien hier nach WOBMANN (8) zusammengefaßt:

- A. Herabsetzung der Kapillarpermeabilität auch beim Menschen durch Resistenzerhöhung und Abdichtung der Gefäßwand, zudem wird eine vasomotorische (konstriktorische und dilatatorische) Wirkung von allen Forschern anerkannt. Diese Wirkung wird erklärt durch eine Oxydationshemmung von Adrenalin (am Angriffspunkt der Monoaminoxydase), durch eine Hemmung der Hyaluronidase und durch eine Hemmung der dilatierenden Wirkung der "vasodepressor substance".
- Sekundäre Wirkungen entstehen durch die Kapillarabdichtung:
- eine Entzündungshemmung und Ödemverminderung;
 - eine antiallergische Wirkung durch einen antagonistischen Effekt gegen Histamin und Hyaluronidase - aber nicht durch Antihistaminwirkung;
 - eine Stimulierung der ACTH- und Corticoidproduktion, bedingt durch Metaboliten der Katecholamine, welche zur Ausschüttung der Steroidhormone notwendig sind;
 - eine Festigung der Bindegewebsgrundsubstanz und Stabilisierung der Zellgrenzflächen;
 - ein Spareffekt auf die Ascorbinsäure;
 - eine Lichtschutzwirkung bei externer Applikation;
 - eine antihepatotoxische Wirkung und ein antikörperhemmender Effekt;

eine Strahlenschutzwirkung, die bei prophylaktischer Gabe gegen Gefäßschädigungen gerichtet ist. Der Schutz beruhe dabei nicht so sehr auf der Beeinflussung der Kapillarpermeabilität, als auf der reduzierenden, daher fermentativen Wirkung des Rutin.

- B. Am ergiebigsten erprobt ist die Wirkung auf das Venensystem: der vorwiegend prophylaktische Effekt auf den varikösen Symptomenkomplex und seine Komplikationen sind verschiedentlich dargestellt worden.
- C. Eine spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur.
- D. Eine antioxydative Wirkung: Rutin macht den Organismus gegen O_2 -Mangel resistenter. Der Vitamin-C-sparende Effekt beruht darauf, ebenso der Schutz gegen die Oxydation von Adrenalin, Acetylcholin und Vitamin A. Eine prophylaktische Wirkung gegen Virusinfekte soll durch das positive Redoxpotential von Rutin zustande kommen.
Nach BÖHM hat Rutin eine positive Einwirkung auf die O_2 -Aufnahme an isolierten oxydativen Enzymsystemen der Atmungskettenphosphorylierung und dadurch eine synergistische Wirkung mit den Herzglykosiden auf die Myocardhypoxie, erhöht das Herzminutenvolumen und hat einen positiv inotropen Einfluß.
- E. Nebenwirkungen auf das Blutbild, die Gerinnungsfaktoren, auf Puls, Blutdruck, EKG, Uteruskontraktion, Serumharnstoff, Glucosurie wurden geprüft und konnten nicht festgestellt werden.
- F. Dosierung: nach MAIBACH sollte die kritische Medikationsdosis von 500 bis 600 mg/die nicht unterschritten werden. Selbst Dosierungen von 5 g/die über längere Zeit wurde sehr gut vertragen.

Die chemische Formel des Trihydroxyaethylrutosid (IO):



Wir hatten an der Medizinischen Poliklinik der Universität München Gelegenheit, Patienten, die meist an obliterierenden Angiopathien litten und unter Langzeit-Antikoagulantien-Therapie standen, über einen längeren Zeitraum Trihydroxyaethylrutosid⁺ zu verabreichen.

Der von Trihydroxyaethylrutosid postulierte gefäßabdichtende Effekt und die aufgeführten Probleme bei der Antikoagulantien-Therapie veranlassten uns, das Medikament bei gleichzeitiger Gabe des Monocumarins "Marcumar" periodisch zu prüfen.

Es sollte festgestellt werden, ob unter den gegebenen Umständen Mikrohämaturien, bzw. Blutungszwischenfälle einen Einfluß erfahren und eine objektive Besserung eintritt.

⁺ Für die großzügige Überlassung der Substanzen danken wir der Fa. Zyma-Blaes AG München.

V e r s u c h s a n o r d n u n g :

Das Medikament wurde im "gekreuzten Doppelblindversuch" 6 Monate getestet.

Zur Verfügung standen:

Trihydroxyäthylrutosid in Form von Kapseln (30 Kapseln/Dose); eine Kapsel enthielt 400 mg Trihydroxyäthylrutosid - sowie ein Blindpräparat, das in Verpackung, Aussehen, Größe und Geschmack dem Testpräparat völlig gleich war.

Die Substanzen wurden von der Firma zur Unterscheidung von Trihydroxyäthylrutosid-Kapseln und Placebos als Z 3010/I und Z 3010/II geliefert.

Wir bezeichneten Z 3010/I als Medikament A,
Z 3010/II " Medikament B,

um das jeweilige Verteilen der Präparate und das Registrieren der Ergebnisse zu erleichtern und um Verwechslungsgefahr auszuschalten.

Die Patienten erhielten über den ganzen Beobachtungszeitraum in der Regel alle 14 Tage eine Dose mit den angegebenen Substanzen.

Indikation: täglich morgens und abends je eine Kapsel.

Die jeweilige Marcumar-Dosierung wurde nicht berücksichtigt.

Wir verfügten über insgesamt 169 Patienten -die Auswahl erfolgte willkürlich- davon waren 151 Männer

und 18 Frauen (in der Menopause).

Es ergab sich, daß von den 169 Patienten, 87 während der ersten drei Beobachtungsmonate Medikament A, 82 während der ersten drei Beobachtungsmonate Medikament B erhielten.

Nach drei Monaten erfolgte Wechsel der Präparate, so daß also 87 Patienten während der zweiten drei Beobachtungsmonate Med.B, das dann als Med. B/ bezeichnet wurde; 82 Patienten während der zweiten drei Beobachtungsmonate Med.A, das dann als Med. A/ bezeichnet wurde, erhielten.

Patienten, die zuerst Med.A, dann Med. B/ bekamen, wurden als Patienten-Block I aufgeführt. Es handelt sich dabei also um die gleichen Patienten in dem gesamten Beobachtungszeitraum von 6 Monaten.

Patienten, die zuerst Med.B, dann Med. A/ bekamen, wurden als Patienten-Block II aufgeführt. Es handelt sich dabei also um die gleichen Patienten in dem gesamten Beobachtungszeitraum von 6 Monaten, die sich von Patienten-Block I durch Anzahl und zeitlich, bzw. qualitativ umgekehrte Indikation der Präparate unterscheiden.

Die Tatsache, daß bei Antikoagulantien-Therapie Hämaturien am häufigsten -neben sonstigen Blutungszwischenfällen- zu beobachten sind, führten dazu, die Wirksamkeit von Trihydroxyäthylrutosid nach zwei Gesichtspunkten zu beurteilen:

I., nach der Anzahl von Erythrocyten im Urinsediment der Pat.:
Jeder Patient brachte in der Regel alle 14 Tage Morgenurin. Davon wurden 10 ml bei einer Dauer von 7 min. und 3000 Umdrehungen/min. zentrifugiert, der Überstand abgegossen, ein Tropfen des so erhaltenen Sediments auf den Objektträger gebracht und mikroskopisch untersucht. Dies erfolgte bei stets gleicher Vergrößerung.

Die Auswertung von ca. 40-50 gemusterten Blickfeldern pro Urinsediment nahmen wir nach folgendem Differenzierungsschema vor:

<u>Erythrocyten negativ</u>	(-):	0- 2 Ery im gesamt. Sediment.
<u>Erythrocyten ganz vereinzelt</u>	(g v):	3-25 Ery im gesamt. Sediment.
<u>Erythrocyten vereinzelt</u>	(v):	I- 4 Ery pro gem. Blickfeld .
<u>Erythrocyten positiv</u>	(+):	5-15 Ery pro gem. Blickfeld .
<u>Erythrocyten doppelt positiv</u>	(+ +):	16-25 Ery pro gem. Blickfeld .
<u>Erythrocyten dreifach positiv</u>	(+ + +):	über 25 Ery pro gem. Blickfeld .
<u>Erythrocyten massenhaft</u>	(m):	über 40 Ery pro gem. Blickfeld .

Die Summe aller Befunde von "Erythrocyten ganz vereinzelt (gv)" bis "Erythrocyten massenhaft (m)" wurde als "Erythrocyten allgemein positiv" bezeichnet.

Die Summe der "Erythrocyten negativ (-)" und der "Erythrocyten allgemein positiv" ergibt somit die Gesamtzahl der untersuchten Urinsedimente.

Parallel zur mikroskopischen Untersuchung wurde von den Patienten an jedem Untersuchungstag der Thromboplastinwert nach Quick bestimmt. So erhielten wir in ihrem Thromboplastinwert vergleichbare Befundgruppen.

Thromboplastinwerte, Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung und aufgetretene Blutungszwischenfälle wurden bei jedem

Patienten auf einer Karteikarte registriert, die mit der Art des jeweils indizierten Präparates markiert war. Sämtliche Resultate wurden auf Lochkarten übertragen, nach denen die Gesamtauswertung in Tabellenform durchgeführt wurde.

2., nach der Anzahl der während des gesamten Beobachtungszeitraums aufgetretenen Blutungszwischenfälle.

Die Versuchsergebnisse sind in folgenden Tabellen aufgeführt.

Tabelle I mit 4b enthalten die Ergebnisse der Urinsediment-Untersuchungen mit den dazugehörigen Prozentzahlen.

In Tabelle 5 finden sich gesondert Hämatome und sonstige Blutungszwischenfälle, die während des gesamten Beobachtungszeitraums aufgetreten waren.

Die l i n k e Spalte der Tabellen I mit 4b enthält jeweils die Gesamtzahlen der Befunde; in den d r e i a n s c h l i e s s e n d e n Spalten stehen die Befunde nach den Thromboplastin-Werten der Patienten differenziert, um so vergleichbare Zahlen zu erhalten.

Tabelle I:

Auswertung aller in 6 Beobachtungsmonaten auf Erythrocyten untersuchten Urinsedimente.

Die A-Befunde aus Block I und II wurden addiert und mit der Summe der B-Befunde aus Block I und II verglichen.

Unter Medikament A: 87 Patienten aus Block I,
82 Patienten aus Block II.

Unter Medikament B: 87 Patienten aus Block I,
82 Patienten aus Block II.

<u>Thrombo-</u> <u>plastinwert</u>	:		<u>unter 15%</u>	<u>zw. 15 u. 25%</u>	<u>über 25%</u>
<u>Anzahl d.</u> <u>unters.</u> <u>Sedimente</u>	Med.A	964 (100 %)	61 (100 %)	553 (100 %)	350 (100 %)
	Med.B	958 (100 %)	53 (100 %)	555 (100 %)	350 (100 %)
<u>Ery. (-)</u>	Med.A	392 (40,7%)	21 (34,4%)	221 (40,0%)	150 (42,9%)
	Med.B	385 (40,2%)	17 (32,1%)	205 (37,0%)	163 (46,6%)
<u>Ery. (g v)</u>	Med.A	436 (45,2%)	25 (41,0%)	249 (45,0%)	162 (46,3%)
	Med.B	440 (45,9%)	30 (56,6%)	253 (45,6%)	157 (44,8%)
<u>Ery. (v)</u>	Med.A	101 (10,5%)	11 (18,0%)	59 (10,6%)	31 (8,8%)
	Med.B	101 (10,6%)	3 (5,6%)	76 (13,7%)	22 (6,3%)
<u>Ery. (+)</u>	Med.A	25 (2,6%)	2 (3,3%)	17 (3,1%)	6 (1,7%)
	Med.B	19 (2,0%)	1 (1,9%)	12 (2,1%)	6 (1,7%)
<u>Ery. (+ +)</u>	Med.A	6 (0,6%)	- (- -)	5 (0,9%)	1 (0,3%)
	Med.B	6 (0,6%)	- (- -)	4 (0,7%)	2 (0,6%)
<u>Ery. (+ + +)</u>	Med.A	3 (0,3%)	2 (3,3%)	1 (0,2%)	- (- -)
	Med.B	6 (0,6%)	2 (3,8%)	4 (0,7%)	- (- -)
<u>Ery. (m)</u>	Med.A	1 (0,1%)	- (- -)	1 (0,2%)	- (- -)
	Med.B	1 (0,1%)	- (- -)	1 (0,2%)	- (- -)
<u>Ery. (all-</u> <u>gemein +)</u>	Med.A	572 (59,3%)	40 (65,6%)	332 (60,0%)	200 (57,1%)
	Med.B	573 (59,8%)	36 (67,9%)	350 (63,0%)	187 (53,4%)

T a b e l l e 2a :

PATIENTEN-BLOCK I

Vergleich der A-Befunde aus den ersten 3 Beobachtungsmonaten
mit den B-Befunden aus den zweiten 3 Beobachtungsmonaten.

Die Befunde stammen also aus dem gleichen Patienten-Kollektiv.

Unter Medikament A: 87 Patienten.

Unter Medikament B: 87 Patienten.

<u>Thrombopla-</u> <u>stinwert</u>	:		unter 15%	zw.15 u.25%	über 25%
<u>Anzahl d.</u> <u>unters.</u> <u>Sedimente</u>	Med. A	506 (100 %)	21 (100 %)	269 (100 %)	216 (100 %)
	Med. B	490 (100 %)	45 (100 %)	296 (100 %)	149 (100 %)
<u>Ery. (-)</u>	Med. A	187 (37,0%)	9 (4,9%)	90 (33,5%)	88 (40,7%)
	Med. B	188 (38,4%)	13 (28,9%)	106 (35,8%)	69 (46,3%)
<u>Ery. (g v)</u>	Med. A	232 (45,8%)	6 (28,5%)	123 (45,7%)	103 (47,7%)
	Med. B	224 (45,7%)	26 (57,8%)	132 (44,6%)	66 (44,3%)
<u>Ery. (v)</u>	Med. A	58 (11,4%)	4 (19,0%)	36 (13,4%)	18 (8,3%)
	Med. B	55 (11,2%)	3 (6,7%)	44 (14,8%)	8 (5,4%)
<u>Ery. (+)</u>	Med. A	21 (4,2%)	1 (4,8%)	14 (5,2%)	6 (2,8%)
	Med. B	16 (3,3%)	1 (2,2%)	10 (3,4%)	5 (3,3%)
<u>Ery. (+ +)</u>	Med. A	6 (1,2%)	- (- -)	5 (1,8%)	1 (0,5%)
	Med. B	3 (0,6%)	- (- -)	2 (0,7%)	1 (0,7%)
<u>Ery. (+ + +)</u>	Med. A	1 (0,2%)	1 (4,8%)	- (- -)	- (- -)
	Med. B	4 (0,8%)	2 (4,4%)	2 (0,7%)	- (- -)
<u>Ery. (m)</u>	Med. A	1 (0,2%)	- (- -)	1 (0,4%)	- (- -)
	Med. B	- (- -)	- (- -)	- (- -)	- (- -)
<u>Ery. (all-</u> <u>gemein +)</u>	Med. A	319 (63,0%)	12 (57,1%)	179 (66,5%)	128 (59,3%)
	Med. B	302 (61,6%)	32 (71,1%)	190 (64,2%)	80 (53,7%)

T a b e l l e 2 b :

PATIENTEN-BLOCK II

Vergleich der B-Befunde aus den ersten 3 Beobachtungsmonaten mit den A-Befunden aus den zweiten 3 Beobachtungsmonaten.

Die Befunde stammen also aus dem gleichen Patienten-Kollektiv.

Unter Medikament A: 82 Patienten.

Unter Medikament B: 82 Patienten.

<u>Thrombopla-</u> <u>stinwert</u>	:		<u>unter 15%</u>	<u>zw. 15 u. 25%</u>	<u>über 25%</u>
<u>anzahl d.</u> <u>unters.</u> <u>Sedimente</u>	Med.A	458 (100 %)	40 (100 %)	284 (100 %)	134 (100 %)
	Med.B	468 (100 %)	8 (100 %)	259 (100 %)	201 (100 %)
<u>Ery. (-)</u>	Med.A	205 (44,8%)	12 (30,6%)	131 (46,1%)	62 (46,3%)
	Med.B	197 (42,1%)	4 (50,0%)	99 (38,2%)	94 (46,8%)
<u>Ery. (g v)</u>	Med.A	204 (44,5%)	19 (47,5%)	126 (44,4%)	59 (44,0%)
	Med.B	216 (46,2%)	4 (50,0%)	121 (46,7%)	91 (45,3%)
<u>Ery. (v)</u>	Med.A	43 (9,4%)	7 (17,5%)	23 (8,1%)	13 (9,7%)
	Med.B	46 (9,9%)	- (- -)	32 (12,3%)	14 (6,9%)
<u>Ery. (+)</u>	Med.A	4 (0,9%)	1 (2,5%)	3 (1,0%)	- (- -)
	Med.B	3 (0,6%)	- (- -)	2 (0,8%)	1 (0,5%)
<u>Ery. (+ +)</u>	Med.A	- (- -)	- (- -)	- (- -)	- (- -)
	Med.B	3 (0,6%)	- (- -)	2 (0,8%)	1 (0,5%)
<u>Ery. (+ + +)</u>	Med.A	2 (0,4%)	1 (2,5%)	1 (0,4%)	- (- -)
	Med.B	2 (0,4%)	- (- -)	2 (0,8%)	- (- -)
<u>Ery. (m)</u>	Med.A	- (- -)	- (- -)	- (- -)	- (- -)
	Med.B	1 (0,2%)	- (- -)	1 (0,4%)	- (- -)
<u>Ery. (all-</u> <u>gemein +)</u>	Med.A	253 (55,2%)	28 (70,0%)	153 (53,9%)	72 (53,7%)
	Med.B	271 (57,9%)	4 (50,0%)	160 (61,8%)	107 (53,2%)

T a b e l l e 3 a :

Vergleich des Patienten-Block I
mit dem Patienten-Block II;

jeweils unter der Gabe von Medikament A.

In dem Beobachtungszeitraum enthielten :

Patienten-Block I 87 Patienten .

Patienten-Block II 82 Patienten .

Medikament A, das der Patienten-Block II während der zweiten 3
Beobachtungsmonate erhielt, wird in der Tabelle mit A/
bezeichnet.

<u>Thrombo-</u> <u>plastinwert</u>	:		<u>unter</u> 15%	<u>zw.15 u.25%</u>	<u>über</u> 25%
<u>Anzahl d.</u>	Med.A	506 (100 %)	21 (100 %)	269 (100 %)	216 (100 %)
<u>unters.</u>	Med.A/	458 (100 %)	40 (100 %)	284 (100 %)	134 (100 %)
<u>Sedimente</u>					
	Med.A	187 (37,0%)	9 (42,9%)	90 (33,5%)	88 (40,7%)
<u>Ery. (-)</u>	Med.A/	205 (44,8%)	12 (30,0%)	131 (46,1%)	62 (46,3%)
	Med.A	232 (45,8%)	6 (28,5%)	123 (45,7%)	103 (47,7%)
<u>Ery. (g v)</u>	Med.A/	204 (44,5%)	19 (47,5%)	126 (44,4%)	59 (44,4%)
	Med.A	58 (11,4%)	4 (19,0%)	36 (13,4%)	18 (8,3%)
<u>Ery. (v)</u>	Med.A/	43 (9,4%)	7 (17,5%)	23 (8,1%)	13 (9,7%)
	Med.A	21 (4,2%)	1 (4,8%)	14 (5,2%)	6 (2,8%)
<u>Ery. (+)</u>	Med.A/	4 (0,9%)	1 (2,5%)	3 (1,0%)	- (- -)
	Med.A	6 (1,2%)	- (- -)	5 (1,8%)	1 (0,5%)
<u>Ery. (+ +)</u>	Med.A/	- (- -)	- (- -)	- (- -)	- (- -)
	Med.A	1 (0,2%)	1 (4,8%)	- (- -)	- (- -)
<u>Ery. (+++)</u>	Med.A/	2 (0,4%)	1 (2,5%)	1 (0,4%)	- (- -)
	Med.A	1 (0,2%)	- (- -)	1 (0,4%)	- (- -)
<u>Ery. (m)</u>	Med.A/	- (- -)	- (- -)	- (- -)	- (- -)
	Med.A	319 (63,0%)	12 (57,1%)	179 (66,5%)	128 (59,3%)
<u>Ery.(all-</u> <u>gemein +)</u>	Med.A/	253 (55,2%)	28 (70,0%)	153 (53,9%)	72 (53,7%)

T a b e l l e 3b :

Vergleich des Patienten-Block I
mit dem Patienten-Block II;
jeweils unter der Gabe von Medikament B.

In dem Beobachtungszeitraum enthielten:

Patienten-Block I 87 Patienten .

Patienten-Block II 82 Patienten .

Medikament B, das der Patienten-Block I während der ersten 3
Beobachtungsmonate erhielt, wird in der Tabelle mit B/
bezeichnet.

<u>Thrombo-</u> <u>plastinwert</u>	:		<u>unter 15%</u>	<u>zw. 15 u. 25%</u>	<u>über 25%</u>
<u>Anzahl d.</u> <u>unters.</u> <u>Sedimente</u>	Med.B	468 (100 %)	8 (100 %)	259 (100 %)	201 (100 %)
	Med.B/	490 (100 %)	45 (100 %)	296 (100 %)	149 (100 %)
<u>Ery. (-)</u>	Med.B	197 (42,1%)	4 (50,0%)	99 (38,2%)	94 (46,8%)
	Med.B/	188 (38,4%)	13 (28,9%)	106 (35,8%)	69 (46,3%)
<u>Ery. (g v)</u>	Med.B	216 (46,2%)	4 (50,0%)	121 (46,7%)	91 (45,3%)
	Med.B/	224 (45,7%)	26 (57,8%)	132 (44,6%)	66 (44,3%)
<u>Ery. (v)</u>	Med.B	46 (9,9%)	- (- -)	32 (12,3%)	14 (6,9%)
	Med.B/	55 (11,2%)	3 (6,7%)	44 (14,8%)	8 (5,4%)
<u>Ery. (+)</u>	Med.B	3 (0,6%)	- (- -)	2 (0,8%)	1 (0,5%)
	Med.B/	16 (3,3%)	1 (2,2%)	10 (3,4%)	5 (3,3%)
<u>Ery. (+ +)</u>	Med.B	3 (0,6%)	- (- -)	2 (0,8%)	1 (0,5%)
	Med.B/	3 (0,6%)	- (- -)	2 (0,7%)	1 (0,7%)
<u>Ery. (+ + +)</u>	Med.B	2 (0,4%)	- (- -)	2 (0,8%)	- (- -)
	Med.B/	4 (0,8%)	2 (4,4%)	2 (0,7%)	- (- -)
<u>Ery. (m)</u>	Med.B	1 (0,2%)	- (- -)	1 (0,4%)	- (- -)
	Med.B/	- (- -)	- (- -)	- (- -)	- (- -)
<u>Ery. (all-</u> <u>gemein +)</u>	Med.B	271 (57,9%)	4 (50,0%)	160 (61,8%)	107 (53,2%)
	Med.B/	302 (61,6%)	32 (71,1%)	190 (64,2%)	80 (53,7%)

T a b e l l e 4a :

Vergleich der beiden Patienten-Blöcke untereinander in den
e r s t e n 3 Beobachtungsmonaten.

Die verglichenen Befunde wurden also im gleichen Zeitraum
erhoben.

Unter Medikament A: 87 Patienten aus Block I.

Unter Medikament B: 82 Patienten aus Block II.

<u>Thrombo-</u> <u>plastinwert</u>	:		<u>unter 15%</u>	<u>zw. 15 u. 25%</u>	<u>über 25%</u>
<u>Anzahl d.</u>	Med.A	506 (100 %)	21 (100 %)	269 (100 %)	216 (100 %)
<u>Unters.</u>	Med.B	468 (100 %)	8 (100 %)	259 (100 %)	201 (100 %)
<u>Sedimente</u>					
	Med.A	187 (37,0%)	9 (42,9%)	90 (33,5%)	88 (40,7%)
<u>Ery. (-)</u>	Med.B	197 (42,1%)	4 (50,0%)	99 (38,2%)	94 (46,8%)
	Med.A	232 (45,8%)	6 (28,5%)	123 (45,7%)	103 (47,7%)
<u>Ery. (g v)</u>	Med.B	216 (46,2%)	4 (50,0%)	121 (46,7%)	91 (45,3%)
	Med.A	58 (11,4%)	4 (19,0%)	36 (13,4%)	18 (8,3%)
<u>Ery. (v)</u>	Med.B	46 (9,9%)	- (- -)	32 (12,3%)	14 (6,9%)
	Med.A	21 (4,2%)	1 (4,8%)	14 (5,2%)	6 (2,8%)
<u>Ery. (+)</u>	Med.B	3 (0,6%)	- (- -)	2 (0,8%)	1 (0,5%)
	Med.A	6 (1,2%)	- (- -)	5 (1,8%)	1 (0,5%)
<u>Ery. (+ +)</u>	Med.B	3 (0,6%)	- (- -)	2 (0,8%)	1 (0,5%)
	Med.A	1 (0,2%)	1 (4,8%)	- (- -)	- (- -)
<u>Ery. (+ + +)</u>	Med.B	2 (0,4%)	- (- -)	2 (0,8%)	- (- -)
	Med.A	1 (0,2%)	- (- -)	1 (0,4%)	- (- -)
<u>Ery. (m)</u>	Med.B	1 (0,2%)	- (- -)	1 (0,4%)	- (- -)
	Med.A	319 (63,0%)	12 (57,1%)	179 (66,5%)	128 (59,3%)
<u>Ery. (all-</u> <u>gemein +)</u>	Med.B	271 (57,9%)	4 (50,0%)	160 (61,8%)	107 (53,2%)

T a b e l l e 4 b :

Vergleich der beiden Patienten-Blöcke untereinander in den
z w e i t e n 3 Beobachtungsmonaten.

Die verglichenen Befunde wurden also im gleichen Zeitraum
erhoben.

Unter Medikament A: 82 Patienten aus Block II.

Unter Medikament B: 87 Patienten aus Block I .

<u>Thrombo-</u> <u>plastinwert</u>	:		unter 15%	zw.15 u.25%	über 25%
<u>Anzahl d.</u> <u>unters.</u> <u>Sedimente</u>	Med.A	458 (100 %)	40 (100 %)	284 (100 %)	134 (100 %)
	Med.B	490 (100 %)	45 (100 %)	296 (100 %)	149 (100 %)
<u>Ery. (-)</u>	Med.A	205 (44,8%)	12 (30,0%)	131 (46,1%)	62 (46,3%)
	Med.B	188 (38,4%)	13 (28,9%)	106 (35,8%)	69 (46,3%)
<u>Ery. (g V)</u>	Med.A	204 (44,5%)	19 (47,5%)	126 (44,4%)	59 (44,0%)
	Med.B	224 (45,7%)	26 (57,8%)	132 (44,6%)	66 (44,3%)
<u>Ery. (v)</u>	Med.A	43 (9,4%)	7 (17,5%)	23 (8,1%)	13 (9,7%)
	Med.B	55 (11,2%)	3 (6,7%)	44 (14,8%)	8 (5,4%)
<u>Ery. (+)</u>	Med.A	4 (0,9%)	1 (2,5%)	3 (1,0%)	- (- -)
	Med.B	16 (3,3%)	1 (2,2%)	10 (3,4%)	5 (3,3%)
<u>Ery. (+ +)</u>	Med.A	- (- -)	- (- -)	- (- -)	- (- -)
	Med.B	3 (0,6%)	- (- -)	2 (0,7%)	1 (0,7%)
<u>Ery. (+ + +)</u>	Med.A	2 (0,4%)	1 (2,5%)	1 (0,4%)	- (- -)
	Med.B	4 (0,8%)	2 (4,4%)	2 (0,7%)	- (- -)
<u>Ery. (m)</u>	Med.A	- (- -)	- (- -)	- (- -)	- (- -)
	Med.B	- (- -)	- (- -)	- (- -)	- (- -)
<u>Ery. (all-</u> <u>gemein +)</u>	Med.A	253 (55,2%)	28 (70,0%)	153 (53,9%)	72 (53,7%)
	Med.B	302 (61,6%)	32 (71,1%)	190 (64,2%)	80 (53,7%)

Tabelle 5:

Hämatome,
die in 6 Beobachtungsmonaten aufgetreten sind.

<u>Thrombo- plastinwert</u>	:		<u>unter 15%</u>	<u>zw. 15 u. 25%</u>	<u>über 25%</u>
<u>Anzahl d. Hämatome</u>	Med.A	59	6	35	18
	Med.B	50	6	27	17

Sonstige Blutungszwischenfälle,
die in 6 Beobachtungsmonaten aufgetreten sind.

<u>Thrombo- plastinwert</u>			<u>unter 15%</u>	<u>zw. 15 u. 25%</u>	<u>über 25%</u>
<u>Anzahl d. Bl.-Zwi- schenfälle</u>	Med.A	14	4	8	2
	Med.B	12	1	7	4
<u>A-u-g-e</u>	Med.A	3	1	1	1
	Med.B	2	1	1	-
<u>Nase</u>	Med.A	4	2	2	-
	Med.B	7	-	3	4
<u>Zahn</u>	Med.A	6	1	4	1
	Med.B	1	-	1	-
<u>Magen</u>	Med.A	-	-	-	-
	Med.B	1	-	1	-
<u>Niere</u>	Med.A	1	-	1	-
	Med.B	1	-	1	-

+ Nierenblutungen wurden in den Tabellen I mit 4b auch unter "massenhaft Erythrocyten-Befunden (Ery.(m))" aufgeführt.
(Der niederen Zahlenwerte wegen wurde in dieser Tabelle auf eine prozentuale Ausrechnung verzichtet).

zu Tabelle I:

Tabelle I enthält die Gesamtauswertung aller in 6 Beobachtungsmonaten auf Erythrocyten untersuchten Urinsedimente.

Dabei wird die Summe der A-Befunde mit der Summe der B-Befunde verglichen.

Es ist zu ersehen, daß in den 6 Versuchsmonaten

964 Urinsedimente von Patienten unter Medikament A und

958 Urinsedimente von Patienten unter Medikament B untersucht und ausgewertet wurden.

Bei beiden Medikamenten ergeben sich in ca. 59% der Fälle "allgemein positive" Erythrocyten-Befunde. Unter Zugrundelegung des von uns angewandten Maßstabes bei der Urinsedimentuntersuchung auf Erythrocyten würde das bedeuten, daß in ca. 59% bei Patienten unter Langzeit-Antikoagulantien-Therapie durch Marcumar mit Mikrohämaturien zu rechnen ist. Wir wollen dabei jedoch ausdrücklich darauf hinweisen, daß der Anteil von "ganz vereinzelt" Erythrocyten-Befunden mit ca. 45% relativ hoch ist.

Die Bewertung "ganz vereinzelt" erfolgte -wie angeführt- bei Auftreten von 3-25 Erythrocyten im gesamten Sediment und es steht zur Frage, ob man nicht zumindest die niederen Erythrocytenwerte dieses Maßstabes als physiologisch gelten lassen kann.

Auffällig ist das prozentual kaum unterschiedliche Ergebnis auch bei den übrigen Erythrocyten-Befunden, unabhängig also von Medikament A und Medikament B.

Signifikante Beeinflussung durch ein Medikament ist demnach nicht zu erkennen.

Die Betrachtung der nach ihren Thromboplastin-Werten unterteilten Befunde zeigt einen Anstieg der Mikrohämaturien bei sinkendem Thromboplastinspiegel. Ein Thromboplastinspiegel in und über dem therapeutischen Bereich verhindert das Auftreten von Mikrohämaturien jedoch nicht. So ist bemerkenswert, daß 2 aufgetretene "massenhaft" Erythrocyten-Befunde (über 40 Ery pro Blickfeld)

einen Thromboplastinspiegel im therapeutischen Bereich hatten.

In den Tabellen 2a mit 4b haben wir die verschiedenen Befundgruppen aus den verschiedenen Versuchsperioden in alle möglichen Beziehungen zueinander gestellt.

Dieser Vergleich der qualitativ verschiedenen Medikation unter Berücksichtigung der zeitlich verschiedenen Verabreichung sollte Unzulänglichkeiten aufklären, die eventuell in der Versuchsanordnung enthalten waren und die Wirksamkeit des Medikaments beeinträchtigen hätten können.

zu den T a b e l l e n 2a und 2b :

Patienten-Block I (Tab.2a) und Patienten-Block II (Tab.2b) werden in diesen Tabellen betrachtet, die Befunde unter verschiedener Medikation über den ganzen Versuchszeitraum verfolgt. Die miteinander verglichenen Befunde stammen also aus dem gleichen Patienten-Kollektiv, aber aus verschiedenen Zeitabschnitten des Versuchs.

Auch unter Berücksichtigung des zeitlichen Ablaufs geht hervor, daß kein signifikanter Einfluß des Medikaments auf Mikrohämaturien besteht.

zu den T a b e l l e n 3a und 3b :

Es werden die beiden Patienten-Blöcke jeweils unter der Gabe des gleichen Medikaments miteinander verglichen.

Die Differenzen, die bei diesem Vergleich auftreten, sind zurückzuführen sowohl auf eine Verschiedenheit der Patientenblöcke als auch der beiden Versuchsperioden. Diese Differenzen stellen praktisch die Fehlerbreite dar, die durch das Versuchssystem

zustande kommt.

zu den T a b e l l e n 4a und 4b :

Die beiden Patienten-Blöcke werden untereinander verglichen
in den e r s t e n drei Beobachtungsmonaten

(Block I unter Medikament A;

Block II unter Medikament B)

und in den z w e i t e n drei Beobachtungsmonaten

(Block I unter Medikament B;

Block II unter Medikament A).

Es treten auch bei diesem Vergleich Differenzen auf, die die
selbe Begründung haben wie unter Tabelle 3a und 3b angegeben.
Durchschnittlich liegen die Differenzen in den Versuchsergeb-
nissen der Tabellen 3a und 3b, 4a und 4b etwas höher als in
den Tabellen I und 2a und 2b. Demnach können die Befunddiffe-
renzen in der Tabelle I nicht erheblich sein.

Nach unserer Versuchsanordnung ist daher keine signifikante
Wirkung von Trihydroxyäthylrutosid auf Mikrohämaturien bei
Patienten unter Langzeit-Antikoagulantien-Therapie festzustellen.

zu T a b e l l e 5 :

Es werden Hauthämatome und sonstige Blutungszwischenfälle
aufgeführt, die bei einem Krankengut von 169 Patienten während
des gesamten Versuchszeitraums von 6 Monaten beobachtet wurden.

Wir sahen 109 Hauthämatome,

davon kamen	59	"	auf Patienten unter Med. A;
	50	"	auf Patienten unter Med. B.

Wir sahen	26 sonstige Blutungszwischenfälle,
davon kamen	14 auf Patienten unter Med. A;
	12 auf Patienten unter Med. B.

Demzufolge können wir Trihydroxyäthylrutosid keinen signifikanten Einfluß auf Hauthämatome und sonstige Blutungszwischenfälle bei gleichzeitiger Marcumarmedikation zusprechen.

Es findet sich wieder bestätigt, daß auch ein Thromboplastinwert im therapeutischen Bereich keine Vermeidung von Hauthämatomen und sonstigen Blutungszwischenfällen garantiert. Auffällig ist ferner die relativ niedrige Quote dieser hämorrhagischen Erscheinungen bei Patienten mit einem Quick-Wert unter 15%.

N e b e n w i r k u n g e n :

Die Verträglichkeit von Trihydroxyäthylrutosid war ausgezeichnet; bei keinem Patienten mußte die Medikation des Präparates in den 6 Beobachtungsmonaten wegen schlechter Verträglichkeit abgesetzt oder vermindert werden.

Schädigende Nebenwirkungen konnten nicht objektiviert werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

An der Medizinischen Poliklinik der Universität München wurde an 169 Patienten, die meist an obliterierenden Angiopathien litten und unter Langzeit-Antikoagulantien-Therapie mit Marcumar standen, Trihydroxyäthylrutosid in einem Zeitraum von 6 Monaten getestet. Es sollte festgestellt werden, ob das Medikament bei gleichzeitiger Gabe von Cumارين die dadurch auftretenden Hämaturien und sonstigen Blutungszwischenfälle günstig beeinflusst.

Als Versuchsmethode wählten wir die möglichst objektiven Bedingungen eines "gekreuzten Doppelblindversuchs", der nach unserem Wissen unter identischer Problemstellung noch ausstand. Die mikroskopische Untersuchung des Urinsediments der Patienten und das Auszählen im Sediment befindlicher Erythrocyten ermöglichten eine Differenzierung der Mikrohämaturien. Diese Untersuchungen erfolgten alle 14 Tage, parallel wurden die Thromboplastinwerte der Patienten nach Quick bestimmt. So erhielten wir in ihrem Thromboplastinwert vergleichbare Befundgruppen. Blutungszwischenfälle, die während des Beobachtungszeitraums auftraten, wurden registriert.

Die Gesamtauswertung der Befunde wurde in Tabellenform gesetzt. Dabei führten wir sämtliche Vergleichsmöglichkeiten des Medikaments mit dem Blindpräparat in den verschiedenen Versuchsabschnitten durch.

Die Ergebnisse nach unserem Versuchssystem zeigten keinen signifikanten Einfluß von Trihydroxyäthylrutosid auf die gesteigerte Blutungsneigung bei Patienten unter Langzeit-Antikoagulantien-Therapie.

L i t e r a t u r n a c h w e i s :

I. ANDRASSY, K.:

"Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit gefäßaktiver Stoffe auf die gefäßtoxische Komponente von Cumarinen."

Dissertation aus der Frauenklinik der Universität Tübingen; 1962.

2. FORMANEK, K. und HÖLLER, H.:

"Über den Einfluß von Trioxyaethylrutin auf das experimentell erzeugte Ödem der Rattenpfote."

Wiener Med. Wochenschrift II O. Jahrg., 1960 Nr. 35, (S. 697-699).

3. BITTERSÖHL, R.:

"Erfahrungen mit einem neuartigen Rutinpräparat bei akuten allergischen Dermatosen."

Med. Klinik 55. Jahrg., 1960 Nr. 43, (S. 1934-1935).

4. SZENT-GYÖRGYI, A.:

Ann. N.Y. Acad. Sci. 61: 732, 1955;

zit. nach Documenta Geigy, Wissenschaftl. Tabellen, S. 437, 1960.

5. HEINRICH, H.-G.:

"Erfahrungen bei der oralen Therapie des varikösen und postthrombotischen Syndroms."

Med. Klinik 56. Jahrg., 1961 Nr. 27, (S. 1180-1181).

6. FABRE, J. und RUDHARDT, M.:
"Wirkung von Vitamin P₄ und Placebos auf venöse und lymphatische Ödeme an den unteren Gliedmaßen."
Medecine et Hygiène, 20: I6I-I62, I962.
7. DEMOLE, V.:
"Vergleichende Toxizität von Trioxyaethylrutin und Hesperidin-Methylchalkon."
Helv. Physiol. Acta I6, C 58-C 60; I958.
8. WOBMANN, E.:
"Zur Frage der Pathogenese und Therapie des Lupus erythematodes (Über die Wirkung von Trihydroxyaethylrutosid (Venoruton P₄))."
Dermatologica I28: 297-3I7; I964.
9. KÄRCHER, K.-H.:
"Prüfung der Strahlenschutzwirkung verschiedener Substanzen mit Hilfe enzymatischer und histochemischer Untersuchungen."
Strahlentherapie Band I2I, Heft I; I963.
- IO. BRANGER, F. und STAMM, H.:
"Erfahrungen mit einem neuen Rutinabkömmling Venoruton P₄ (Tri-(hydroxyaethyl)-Rutosid)."
PRAXIS- Schweiz. Rundschau für Medizin - 50. Jahrg., I96I Nr. IO, 209-2IO.

II. HUTZEL, H.:

"Klinische Erfahrungen mit Venoruton P4 in der Chirurgie."

Med. Welt 1962: 2010-2011.

I2. WISMER, R.:

"Die Wirkung von Trihydroxyäthylrutosid auf die Kapillarpermeabilität beim Menschen."

PRAXIS- Schweiz. Rundschau für Medizin - 52. Jahrg., 1963 Nr. 46, 1412-1414.

I3. HARMS, I.; KÄRCHER, K.-H. und KLEINERT, H.:

"Über die Behandlung der Strahlenreaktion der Schleimhaut."

Med. Welt 1964: 1125-1129.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich
Herrn Prof.Dr.J.HESS für die freund-
liche Überlassung des Themas und für
die Unterstützung bei der Durchfüh-
rung der Arbeit herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Am 20.10.1941 wurde ich - Ralf Dieter Loher - als erstes Kind des Kaufmanns Alfred Loher und seiner Frau Margarete, geb. Ubben, in Deutsch-Liebau (Kreis Mährisch-Schönberg) geboren.

In Straubing (Niederbayern) besuchte ich von 1946-1950 die Städtische Volksschule und anschließend das Humanistische Gymnasium, an dem ich nach neun Klassen am 13.7.1960 das Reifezeugnis erhielt.

Im Winter-Semester des gleichen Jahres begann ich in München das Studium der Medizin. Am Ende des zweiten Semesters, am 23.10.;961, legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab; am Ende des fünften Semesters, am 7.5.1963, die Ärztliche Vorprüfung.

Die gesamten klinischen Vorlesungen hörte ich in München. Famulaturen machte ich an der Poliklinik der Universität München und an der Chirurgischen Universitätsklinik Zürich.

Am 14.4.1966 fing das Medizinische Staatsexamen der Universität München an, das ich im August des Jahres bestand.

